

氏 名	福 田 真祐弥
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 5014 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Genetic and Epigenetic Markers to Identify High Risk Patients for Multiple Early Gastric Cancers after Treatment with Endoscopic Mucosal Resection (早期胃癌内視鏡治療後の異時性多発高リスク群予測分子マーカーの検索)
論文審査委員	主 査 教 授 荒 川 哲 男 副 査 教 授 若 狹 研 一 副 査 教 授 平 川 弘 聖

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】近年、内視鏡的技術の進歩により、早期胃癌を内視鏡的治療でコントロールすることが可能となった。しかし、外科手術と異なり、malignant potential をもった胃粘膜が残存するため、異時性多発胃癌に対するマネージメントが重要な問題となっている。多発高リスク群を予測するための分子マーカーの探索は、内視鏡治療後のフォローアップの方法の確立やそれらのマーカーの可逆性により分子標的予防策の可能性も探ることができる。今回は、MSIやCpGアイランドのメチル化を中心にEMR後の多発胃癌の分子病理学的背景を検討した。

【方法】1993年～2002年にかけて大阪市立大学医学部付属病院内視鏡センターでEMRを行われた早期胃癌症例単発32例、多発32例を対象とした。MSIはBAT25、BAT26、D5S346、D17S250、D1S191、BAT40の6領域を検討し、2領域以上にMSIを認めるものをMSI (+) とした。またhMLH1、p16、MGMT、E-cadherinのメチル化の有無をMSP法にて検討した。

【結果】MSI-Hは単発3/32例、多発7/32例 ($p < 0.05$) で多発胃癌ではMSI-Hの症例が有意に多かった。メチル化についてはhMLH1で単発5/32例、多発10/32例 ($p < 0.01$) に認められたが、p16、MGMT、E-cadherinのメチル化の有無に関しては有意差が認められなかった。

【結論】hMLH1はEMR施行後の多発胃癌において高頻度にメチル化を受けており、hMLH1の不活化を介するMSI pathwayが重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、内視鏡的技術の進歩により、早期胃癌を内視鏡的粘膜切除術 (EMR) でコントロールすることが可能となった。しかし、外科手術と異なり、malignant potentialをもった胃粘膜が残存するため、異時性多発胃癌に対するマネージメントが重要な問題となっている。多発高リスク群を予測するための分子マーカーの探索は、EMR後のフォローアップの方法の確立やそれらのマーカーの可逆性により分子標的予防策の可能性も探ることができる。今回は、microsatellite instability (MSI) やCpGアイランドのメチル化を中心にEMR後の多発胃癌の分子病理学的背景を検討したものである。

方法は、1993年～2002年にかけて大阪市立大学医学部付属病院内視鏡センターでEMRを行われた早期胃癌症例、単発32例、多発32例を対象とした。MSIはBAT25、BAT26、D5S346、D17S250、D1S191、BAT40の6領域を検討し、2領域以上にMSIを認めるものをMSI (+) とした。またhMLH1、p16、MGMT、E-cadherinのメチル化の有無をMSP法にて検討した。

その結果、MSI-Hは単発3/32例、多発7/32例 ($P < 0.05$) で多発胃癌ではMSI-Hの症例が有意に多かった。メチ

ル化についてはhMLH1で単発5/32例、多発10/32例 ($P<0.01$) に認められたが、p16、MGMT、E-cadherinのメチル化の有無に関しては有意差が認められなかった。以上より、hMLH1はEMR施行後の多発胃癌において高頻度にメチル化を受けており、hMLH1の不活化を介するMSI pathwayが重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

この成績は、EMR対象早期胃癌症例の異時性多発にMSIが予測因子となりうることを示したものであり、サーベイランスのあり方など、早期胃癌のマネージメントを考える上で貴重な成績であることから、著者は博士(医学)の称号を授与されるに値するものと判定した。